

EstrogenおよびTriparanolの副腎皮質機能およびCortisol代謝におよぼす影響に関する研究

著者	加藤 守
号	261
発行年	1964
URL	http://hdl.handle.net/10097/18126

氏 名 か とう まもる
加 藤 守

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 3 9 年 7 月 8 日

学 位 授 与 の 根 拠 法 規 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項

最 終 学 歴 昭 和 3 2 年 3 月 東 北 大 学 医 学 部 卒 業

学 位 論 文 題 目 Estrogen および Triparanol の副腎
皮質機能および Cortisol 代謝におよぼす
影響に関する研究

論文審査委員 東北大学教授 鳥 飼 龍 生

東北大学教授 九 嶋 勝 司

東北大学教授 橋 本 虎 六

論 文 内 容 要 旨

緒

言

最近、副腎皮質ホルモン剤が広く用いられるようになったのに伴ない、その副腎皮質機能に及ぼす影響が注目されてきているが、さらに副腎皮質ホルモンの代謝に関する研究が進歩し、Cortisolの副腎外代謝に及ぼす諸種薬剤の影響が臨床上重要な問題となつている。特にEstrogenおよびCholesterol合成阻害剤であるTriparanolのこれらに対する影響は最近注目されており、多くの報告がなされているが、未だ一致した見解をみない。そこで私はCushing症候群、その他2、3の疾患にこれら薬剤を投与した場合に血中17-OHCS、血中11-OHCS、尿中17-OHCSおよびそれらのACTHに対する反応にどのような変動がおこるかをしらべ、更に静注Cortisolの血中半減期およびCortisolの血漿蛋白結合率に対する影響を検索した結果、2、3の知見を得たので報告する。

実験対象並びに実験方法

EstrogenとしてはEthinyl estradiol (投与量0.4~0.6 mg/日) およびStibestrol (投与量2~5 mg/日) を用い、非内分泌疾患12例、下垂体腫瘍1例、および片側副腎摘除後⁶⁰下垂体照射を施行した副腎過形成によるCushing症候群3例、計16例に投与した。またTriparanol (投与量1~2 g/日) は副腎過形成によるCushing症候群3例、Basedow病4例、その他の疾患10例、計17例に投与した。

実 験 成 績

(1) Estrogen投与実験。Estrogenの投与により、血中17-OHCSおよび11-OHCS値はACTH-Z40単位筋注時とほぼ等しい程度に著増した。しかし血液好酸球数は減少しなかつた。またこの際Cortisol血漿蛋白結合率は上昇し、静注Cortisolの血中半減期は延長した。尿中17-OHCS排泄量はEstrogen投与により軽度減少した。Estrogen投与中のACTH-Zに対する血中17-OHCSおよび11-OHCSの反応は、投与前より大であつたが、尿中17-OHCSの反応は投与前とほぼ同程度であつた。肝機能はEstrogen投与によつても著変を示さなかつた。

(2) Triparanol投与実験。血中17-OHCSおよび11-OHCS値はTriparanol投与により著変を示さなかつたが、尿中17-OHCS排泄量は著明に減少した。またCortisone維持量投与中のAddison病患者の尿中17-OHCS排泄量は、Tripara-

nol.投与により減少した。静注Cortisolの血中半減期はTriparanol投与により延長した。Cortisolの血中半減期が正常対照例に比し短縮していたBasedow病では、Triparanol投与により基礎代謝率に関係なく半減期の延長を示した。血中17-OHCS、血中11-OHCS および尿中17-OHCSのACTH-Z40単位筋注に対する反応は、Triparanol投与中には、投与前に比し低下した。なおCushing症候群1例および非内分泌疾患4例では、血中17-OHCS および11-OHCSはACTHに対し山型反応曲線を示し、副腎皮質予備能の低下が推定された。肝機能はTriparanol投与により著変を示さなかつた。

考 按 並 び に 結 語

(1) Estrogen投与実験。Estrogen投与により、血中17-OHCSおよび11-OHCS値はACTH-Z投与時とほぼ等しい値に著増したにもかかわらず、血液好酸球数は減少しなかつた。またCortisol血漿蛋白結合率は上昇した。従つてEstrogen投与による血中17-OHCS および11-OHCSの増加は生物学的活性のない蛋白結合Cortisolの増加によるものであり、この際、生物学的活性を有する蛋白非結合Cortisol値には著変を来さないものと考えられる。またEstrogen投与により尿中17-OHCS排泄量は軽度減少し、静注Cortisolの血中半減期は著明に延長した。このことは、Estrogen投与により増加した蛋白結合Cortisolが肝で代謝され難いことによると考えられる。ACTH-Zに対する血中17-OHCSおよび11-OHCSの反応は、Estrogen投与中では投与前より大であつたが、尿中17-OHCSの反応は投与中も投与前とほぼ同程度であつた。このことからEstrogenは副腎皮質予備能には著変を与えないものと考えられる。以上、EstrogenのCortisol代謝および副腎皮質機能に及ぼす影響を検索した結果では、Estrogenは蛋白結合Cortisolを増加せしめることによりCortisolの肝での代謝を抑制するが、副腎皮質予備能には有意の影響を与えないものと考えられる成績が得られた。

(2) Triparanol投与実験。血中17-OHCSおよび11-OHCS値はTriparanol投与により著変を示さなかつたが、尿中17-OHCS排泄量はCushing症候群を含めた全例で著明に減少した。またCortisone維持量投与中のAddison病患者にTriparanolを投与した際にも、尿中17-OHCS排泄量は減少した。更に静注Cortisolの血中半減期は、Triparanol投与により延長した。これらの成績から、TriparanolはCortisolの副腎外代謝を抑制するものと考えられる。Cortisol代謝のどの段階で抑制するかを解明するため、Basedow病にTriparanolを投与した。その結果、基礎代謝率は著変を示さなかつたにもかかわらずCortisolの血中半減期は明らかに延長した。甲状腺ホルモンはTPNH活性を高めることによりCortisol代謝を亢進することが一般に認められているので、TriparanolはTPNH活性を低下させることによりCortisolの副腎外代謝を抑制するものと推定される。血中17-OHCS、血中11-OHCSおよび尿中17-OHCSのACTH-Zに対する反応は、Triparanol投与中には、投与前に比し低下した。このことからTriparanolは副腎皮質予備能を低下せしめるものと考えられる。以上、TriparanolはCortisol代謝に対して、肝を中心とする副腎外代謝に影響を及ぼし、また副腎皮質機能に対してはその予備能を低下せしめるものと考えられる成績が得られた。

審 査 結 果 の 要 旨

最近、副腎皮質ホルモンの代謝に関する研究が進歩し、cortisolの副腎外代謝に及ぼす諸種薬剤の影響が注目されている。著者はestrogenおよびcholesterol合成阻害剤であるtriparanolを2, 3の疾患例に投与し、それらの副腎皮質機能およびcortisol代謝に及ぼす影響を検索した。

1. estrogen 投与により、血中17-OHCS値は著増したが、血液好酸球数は減少しなかつた。またcortisolの血漿蛋白結合率は上昇した。以上から、estrogen 投与による血中17-OHCSの増加は、生物学的活性のない蛋白結合cortisolの増加によるものであり、このさい生物学的活性を有する蛋白非結合cortisol値には著変がないものと推定された。またestrogen 投与により尿中17-OHCS 排泄量はやや減少し、静注cortisolの血中半減期は著明に延長した。これはestrogen投与により増加した蛋白結合cortisolが肝で代謝され難いことによると考えられた。ACTHに対する血中17-OHCSの反応は、estrogen投与中では投与前より大であつたが、尿中17-OHCSの反応は投与中も投与前とほぼ同程度であつた。このことからestrogenは副腎皮質予備能には著変を与えないものと推定された。

2. triparanol 投与により、血中17-OHCSおよび11-OHCS値は著変を示さなかつたが、尿中17-OHCS排泄量は著明に減少した。またcortisone維持量投与中のAddison病患者にtriparanolを投与したさいにも、尿中17-OHCS排泄量は減少した。さらに静注cortisolの血中半減期はtriparanol投与により延長した。cortisolの血漿蛋白結合率には著変が認められなかつた。これらの成績から、triparanolはcortisolの副腎外代謝を抑制するものと考えられた。血中17-OHCS、血中11-OHCSおよび尿中17-OHCSのACTHに対する反応は、triparanol投与中には投与前に比し低下した。このことからtriparanolは副腎皮質予備能を低下せしめるものと推定された。

以上、著者は血中および尿中ステロイドの定量、cortisol血漿蛋白結合率および血中cortisol半減期の測定により、estrogenおよびtriparanolの副腎皮質機能およびcortisol代謝に及ぼす影響を検索したものでこれら薬剤のcortisol代謝抑制の機序の解明に寄与するところがあつたと考えられる。

よつて本論文は学位を授与するに値するものと認める。